

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 59 244.6

Anmeldetag: 17. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH,
Darmstadt/DE

Bezeichnung: N-(Indolethyl-)cycloamin-Verbindungen

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 04. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

09/01/03

**PRIORITY
DOCUMENT**

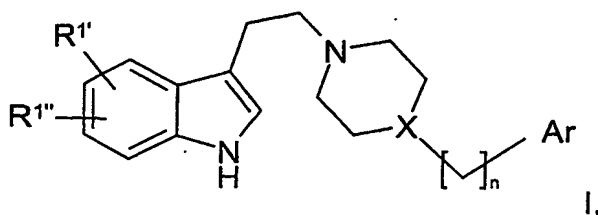
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

N-(Indolethyl-)cycloamin-Verbindungen

N-(Indolethyl-)cycloamin-Verbindungen

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R^1, R^{1n}

jeweils unabhängig voneinander H, CN, Hal, A, OA, OH, COR^2 , CH_2R^2 ,

R^2

OH, OA, NH_2 , NHA oder NA_2 ,

R^3

H oder A,

X

N oder CH

A

unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,

worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH-$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar

ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, SO_2A substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S,

Hal

F, Cl, Br oder I und

n

0, 1, 2, 3, 4

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

- 5 Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen sind insbesondere starke Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI). Darüber
- 10 hinaus sind sie Effektoren der serotonergen Rezeptoren 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A}, wobei sie 5-HT_{1A} agonistische Wirkung zeigen.

- Ein *in-vitro* Nachweis der Wechselwirkung mit den vorgenannten Rezeptoren kann beispielsweise wie in den folgenden Literaturstellen beschrieben
- 15 erbracht werden:

- 5-HT_{1A}: Cossery J.M., Gozlan H., Spampinato U., Perdicakis C., Guillaumet G., Pichat L., Hamon M., 1987. The selective labeling of central 5-HT_{1A} receptor binding sites by [3H]5-methoxy-3-(di-n-propylamino)chroman. Eur. J. Pharmacol. 140, 143-55.
- 20 5-HT_{2A}: Klockow M., Greiner H.E., Haase A., Schmitges C.-J., Seyfried C. 1986. Studies on the receptor profile of bisoprolol. Arzneimittelforschung 36, 197-200.
- SSRI: Wong, DT, Bymaster, FP, Mayle, DA. Reid, LR, Krushinski, JH, Robertson, DW. LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine
- 25 uptake. Neuropsychopharmacology 8, 23 - 33, 1993

- Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können für die Prophylaxe oder Behandlung solcher Erkrankungen des Zentralnervensystems verwendet werden, bei denen eine Bindung an serotonergen Rezeptoren, insbesondere 5-HT_{1A} und/oder 5-HT_{2A} und/oder
- 30 die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes führt.

So eignen sich die Verbindungen der Formel I für die Prophylaxe und Behandlung verschiedener Krankheiten des Zentralen Nervensystemes, wie zum Beispiel Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall oder cerebrale Ischämie, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz, Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schlafstörungen, Schmerz und neurodegenerative Erkrankungen.

Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Solvate eignen sich auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittelwirkstoffe.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Stereoisomeren (Enantiomeren und deren Racemate sowie Diastereomeren), Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen aber auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

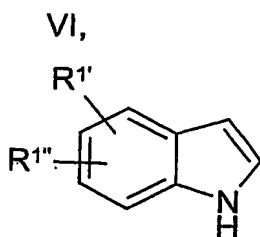
Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

10 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Gegenstand der Erfindung sind auch die Solvate, z.B. Hydrate oder Alkoholate, dieser Verbindungen.

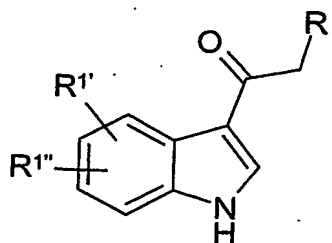
15 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass man folgende Reaktionsschritte ausführt:

20 a) Zur Herstellung des Ethylindol-Edukts wird ein Indolderivat der Formel



25 worin R^{1'} und R^{1''} eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einem Essigsäurehalogenid, welches in 2-Position mit einer für eine nukleophile Substitution geeigneten Abgangsgruppe R (wie z.B. Cl, Br, I, Mesylat, Tosylat, Phenylsulfonat oder Trifluoracetat) substituiert ist, zu einer
30 Verbindung der Formel V umgesetzt

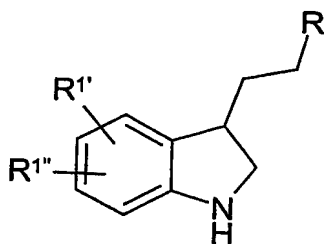
- 5 -



5

V,

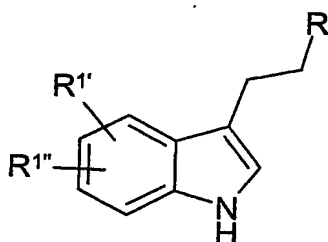
die dann nach der Reduktion zu einer Verbindung der Formel IV



10

IV

weiter zu dem Ethylindol-Edukt der Formel III oxidiert wird



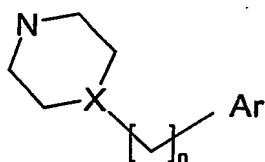
15

III.

20

(b) Zur Herstellung einer Verbindung der Formel I wird das Formylindol-Edukt der Formel III, worin R^{1'} und R^{1''} eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R eine für nukleophile Substitutionen geeignete Abgangsgruppe, wie z.B. Cl, Br, I Mesylat, Tosylat, Phenylsulfonat oder Tri-fluoracetat, ist, mit einer Cycloamin-Verbindung der Formel II,

25



II

30

worin X, Ar, und n die in Anspruch angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart einer Base zur Reaktion gebracht.

Eine erhaltene Base der Formel I kann durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umgewandelt werden.

5 Gegenstand der Erfindung ist zudem die Ethylindol-Verbindung der Formel III als Zwischenverbindungen zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

10 Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate, Salze oder Solvate als Arzneimittel.

15 Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate, Salze oder Solvate als Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Effektoren der serotonergen Rezeptoren 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A}.

20 Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate, Salze oder Solvate als Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Effektoren der serotonergen Rezeptoren 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A} zur Prophylaxe oder Behandlung verschiedener Krankheiten des Zentralen Nervensystemes, wie Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz, Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schlafstörungen, Schmerz sowie neurodegenerative Erkrankungen.

25

30 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere Arzneimittel, die zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, die auf einer Dysfunktion der Serotonin-Wiederaufnahme und/oder serotonerger Rezeptoren, wie den Rezeptoren 5-HT_{1A} und/oder 5-HT_{2A} beruhen.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme und/oder die Bindung eines oder mehrerer in dem besagten Arzneimittel enthaltenen Wirkstoffe an serotonerge Rezeptoren, wie den Rezeptor 5-HT_{1A} und/oder 5-HT_{2A} zur Verbesserung des Krankheitsbildes führt.
- 10 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von verschiedenen Krankheiten des Zentralen Nervensystemes, wie Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz, Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schmerz, Schlafstörungen sowie neurodegenerative Erkrankungen.
- 15
- 20 Gegenstand der Erfindung sind schließlich pharmazeutische Zubereitungen enthaltend die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch unbedenklichen Derivate, Salze oder Solvate, und ein Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen.
- 25 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.
- 30 Für alle Reste, die mehrfach auftreten können, wie A, R² oder R³, gilt, dass deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome.

A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

Ferner bedeutet A Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder 2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, jedoch ebenfalls mono- oder bicyclische Terpene, vorzugsweise p-Menthan, Menthol, Pinan, Bornan oder Campher, wobei jede bekannte stereoisomere Form eingeschlossen ist oder Adamantyl. Für Campher bedeutet dies sowohl L-Campher als auch D-Campher.

Ar bedeutet ein ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, SO_2A substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S.

Besonders bevorzugte homocyclische Systeme sind unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-

- (Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-tri-tert.-Butylphenyl, ferner bevorzugt 2-Nitro-4-(trifluormethyl)phenyl, 3,5-Di-(trifluormethyl)-phenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, 2-Fluor-5- oder 4-Fluor-3-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Chlor-2- oder 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-, 2-Chlor-4- oder 2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Brom-2- oder 4-Brom-3-(trifluormethyl)-phenyl, p-Iodphenyl, 2-Nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-nitrophenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4-Dimethyl-3-nitrophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl oder 2,4,6-Triisopropylphenyl, 2-, 3 oder 4-Methoxycarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Ethoxycarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Propoxycarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Butoxycarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Pentoxycarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Hexoxycarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Methylaminocarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Ethylaminocarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Propylaminocarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Butylaminocarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Pentylaminocarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Hexylaminocarbonylphenyl, 2,3-, 2,4- oder 2,5-Di-methylaminocarbonylphenyl oder 2,3-, 2,4- oder 2,5-Di-ethylaminocarbonylphenyl.
- Besonders bevorzugte heterocyclische Systeme sind unsubstituiertes oder substituiertes Indol, Benzofuran, Benzodioxolan, Benzodioxin oder Benzothiadiazol.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom.

5 $R^1, R^{1'}$ jeweils unabhängig voneinander bedeutet H, CN, Hal, A, OA, OH, COR^2 , CH_2R^2 , wobei A, Hal und R^2 eine der beschriebenen Bedeutungen haben. $R^1, R^{1'}$ sind insbesondere Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyan, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Pentoxycarbonyl, Hexoxycarbonyl, Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Propylaminocarbonyl, Butylaminocarbonyl, Pentylaminocarbonyl oder Hexylaminocarbonyl. Besonders bevorzugt ist R^1 Cyan und $R^{1'}$ gleichzeitig Wasserstoff.

15 R^2 bedeutet OH, OA, NH_2 , NHA oder NA_2 , wobei A die vorgenannte Bedeutung hat.

20 R^3 bedeutet Wasserstoff oder A, wobei A eine der zuvor genannten Bedeutungen hat. R^3 ist vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl oder t-Butyl. R^3 ist besonders bevorzugt Wasserstoff.

n ist 0, 1, 2, 3, 4. n ist vorzugsweise 0, 1 oder 2. Besonders bevorzugt ist $n = 2$.

25 Insbesondere sind Gegenstand der Erfindung diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Dabei gilt für eine gegebene Verbindung der Formel I folgender Grundsatz: Je mehr der darin enthaltenen Reste eine bevorzugte Bedeutung haben, desto stärker ist die Verbindung insgesamt bevorzugt. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis If ausgedrückt wer-

30

den, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

5	in Ia	R ^{1'} R ^{1''} X n	Cyan, Wasserstoff, N, 0, 1 oder 2 bedeutet;
10	in Ib	R ^{1'} R ^{1''} X n Ar	Cyan, Wasserstoff, N, 0, 1 oder 2, unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben substituiertes Phenyl bedeutet;
15	in Ic	R ^{1'} R ^{1''} X n Ar	Cyan, Wasserstoff, N, 0, 1 oder 2, unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben substituiertes Naphtyl bedeutet;
20	in Id	R ^{1'} R ^{1''} X n Ar	Cyan, Wasserstoff, N, 0, 1 oder 2, unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben substituiertes Indolyl, Benzofuryl oder Benzodioxo- lyl bedeutet;
25	in Id	R ^{1'} R ^{1''} X n Ar	Cyan, Wasserstoff, N, 0, 1 oder 2, unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben substituiertes Indolyl, Benzofuryl oder Benzodioxo- lyl bedeutet;
30	in Ie	R ^{1'} R ^{1''}	Cyan, Wasserstoff,

- 12 -

X N,
n 0, 1 oder 2,
Ar unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben
substituiertes Benzodioxinyl bedeutet;

5

in If R^{1'} Cyan,
R^{1''} Wasserstoff,
X N,
n 0, 1 oder 2,
10 Ar unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben
substituiertes Benzothiadiazolyl bedeutet;

10

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere folgende Verbindungen der
15 Formel I:

- a) 3-[2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-1H-
indole-5-carbonitril und
b) 3-[2-(4-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-5-
20 carbonitril

20

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-
25 stellung werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in
der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Or-
ganischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions,
John Wiley & Sons, Inc., New York) beschrieben sind, und zwar unter Re-
aktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und
30 geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht nä-
her erwähnten Varianten Gebrauch machen.

25

30

Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können auch *in situ* gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

5

Die N-(Indolethyl-)cycloamin-Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man ein Formylindol-Edukt der Formel III mit einer Cycloamin-Verbindung der Formel II wie folgt umsetzt:

10

Eine Verbindung der Formel II wird zusammen mit einer Verbindung der Formel III und einer organischen Base in einem inerten Lösungsmittel gelöst und anschließend bei erhöhter Temperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben. Die dabei entstehenden Kristalle werden abgeaugt, gewaschen und gegebenenfalls umkristallisiert.

15

Die Formylindol-Edukte der Formel III sowie die Cycloamin-Verbindungen der Formel II sind in der Regel bekannt und kommerziell erhältlich; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln II und III können leicht analog zu bekannten Verbindungen hergestellt werden. Die Herstellung der Verbindung der Formel III 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-indol-5-carbonitril und der Verbindung der Formel II 4-Piperazin-1-yl-benzothiadiazol sind in den Beispielen 1 und 2 beschrieben. Die Verbindung der Formel II 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin ist kommerziell erhältlich.

20

25

Die zuvor beschriebene Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin, eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums.

30

Als inerte Lösungsmittel für die zuvor beschriebenen Umsetzungen eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, N-Methyl-pyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Reaktionstemperatur für die zuvor beschriebenen Umsetzungen liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen etwa -10° und 200° , normalerweise zwischen 60° und 180° , bevorzugt zwischen 100° und 140° , besonders bevorzugt bei 120° .

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen.

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, As-

corbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

5

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen.

10

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

15

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

20

25

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

30

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden

sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyll; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

- Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.
- Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur, RT).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

5

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

10

15

20

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

25

Weitere Methoden zur Entfernung von Schutzgruppen ist beispielsweise in Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition John Wiley & Sons (1999) beschrieben.

30

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann

es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische, biochemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Eine elegante Methode zur Spaltung von Racematen mit Estergruppen (z.B. Acetylester) stellt die Verwendung von Enzymen, insbesondere Esterasen, dar.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder

- anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer-substanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.
- Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 100 μg und 100 mg, insbesondere zwischen 1 und 40 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 1 μg und 1 mg pro kg Körpergewicht.
- Die spezielle Dosis für jeden einzelnen Patienten hängt von verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Anwendung ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung sind somit auch Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

10

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

15

20

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

25

und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

30

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung verschiedener Krankheiten des Zentralen Nervensystemes, wie Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz, Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schmerz, Schlafstörungen sowie neurodegenerative Erkrankungen in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in widestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

Die Charakterisierung der erhaltenen Substanzen kann durch beispielsweise durch ESI-MS (Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie $(M+H)^+$), Elementaranalyse, DC (Dünnschichtchromatographie) sowie Schmelzpunktbestimmung erfolgen. Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. Die Werte der Elementare sind auf Hydrochlorid berechnet, soweit nicht anders angegeben.

Beispiel 1: Synthese des Ethylindol-Edukts 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-indol-5-carbonitril

a) Unter Stickstoffbegasung werden 50 g (0.35 mol) 7-Cyanindol in 500 ml 1,2-Dichlormethan vorgelegt, 47.7 g (0.42 mol) 2-Chloressigsäurechlorid in 500 ml 1,2-Dichlorethan zugegeben und der Ansatz auf -15°C abgekühlt. Bei der angegebenen Temperatur werden 56.3 g (0.42 mol) Aluminiumtrichlorid zugegeben und 2 h nachgerührt, bevor der Ansatz auf RT erwärmt wird. Nachfolgend wird der Ansatz unter Rühren auf Eis gegossen

und die ausfallenden Kristalle abgesaugt. Nach dem Waschen mit Wasser wird für 12 h bei 100°C im Vakuum getrocknet. 60 g der erhaltenen Kristalle werden aus 300 ml DMF umkristallisiert. Man erhält ca. 20 g beige-farbene Kristalle, die im DC in Ethylacetat einen Rf-Wert von 0,4 zeigen.

5 [M+H]⁺ 219 (ESI-MS)

b) 2 g (9 mmol) des acylierten Indols aus Beispiel 1(a) werden zusammen mit 2,7 g (23 mmol) Triethylsilan in 20 ml Trifluoressigsäure 96 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit konz.

10 NaOH auf pH 10 eingestellt. Das resultierende kristalline Ausgangsmaterial wird abgesaugt und die Mutterlauge mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die organische Phase wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird verworfen, die wässrige Phase mit konz. NaOH wieder alkalisch gestellt und mit Ethylacetat extra-
15 hiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Einengen der organischen Phase wird der Rückstand mit Ethylacetat über eine Kieselgelsäule chromatographisch aufgereinigt. Das resultierenden helle Öl (etwa 18 g) zeigt einen Rf-Wert von 0,6 in Ethylacetat.

[M+H]⁺ 207 (ESI-MS).

20

c) Man löst 500 mg (2.4 mmol) des nach Beispiel 1(b) erhaltenen Öls in 300ml CH₂Cl₂ und versetzt die Lösung mit 2.1 g (24 mmol) MnO₂. Es wird über 12 h bei RT (Raumtemperatur) gerührt und das Reaktionsgemisch über Kieselgur abgesaugt und eingeeengt. Dabei wird der Rückstand fest.
25 Die resultierenden ca. 400 mg kristallinen 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-indol-5-carbonitrils zeigen in dem Dünnschichtsystem Toluol/Methanol/Triethylamin = 7:2:1 einen RF Wert von 0,1.

[M+H]⁺ 205 (ESI-MS)

30

Beispiel 2: Synthese des Piperazin-Edukts 4-Piperazin-1-yl-benzothiadiazol

a) Man löst kommerziell erhältliches 4-Nitro-benzothiadiazol (105 g, 0,58 mol) in 2 L Ethanol und gibt 400 ml Eisessig hinzu. Die Lösung wird auf

50°C erwärmt. Bei dieser Temperatur trägt man portionsweise 110 g (0,3 mol) Eisenspäne binnen einer Stunde ein. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz für sechs Stunden am Rückfluß erhitzt. Zeigt die DC vollständige Umsetzung wird nach dem Abkühlen filtriert, das Filtrat aufkonzentriert und zwischen 3 L Wasser und 3 L tert. Butylmethylether verteilt. Nach erschöpfender Extraktion wird die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat und Aktivkohle getrocknet. Der nachfolgend erhaltene Rückstand (55 g) wird mit Dichlormethan über 1 kg Kieselgel chromatographiert. Man erhält etwa 50 g 4-Amino-benzothiadiazol mit einem Schmelzpunkt von 67°C.

b) Man löst 3 g (19,8 mmol) des nach Beispiel 2(a) hergestellten Amins sowie 5,5 g (30,2 mmol) Bis(2-chlorethyl)-ammoniumchlorid und 4,5 ml (26,5 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin in 25 ml Chlorbenzol und erhitzt für 30 h auf 150°C. Nach dem Abdestillieren des Solvens wird der Rückstand mit 50 ml Methanol verrührt, filtriert und der Rückstand eingeeengt. Aus Aceton kristallisieren 1,5 g des gewünschten Piperazins mit einem Schmelzbereich von 242 – 245 °C.

Beispiel 3: Synthese von 3-{2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-1H-indole-5-carbonitril

1 g (5 mmol) gemäß Beispiel 1 erhaltenes 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-indol-5-carbonitril, 1,3 g (5 mmol) kommerziell erhältliches 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin und 1,9 g (15 mmol) Ethyldiisopropylamin werden in 50 ml N-Methylpyrrolidinon für 12 h bei 120°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in mit Natronlauge auf pH=10 eingestelltes Eiswasser getropft, wobei beige-farbene Kristalle ausfallen. Man rührt 1h bei RT nach, saugt die Kristalle ab und läßt diese 10 h an der Luft trocknen. Nachfolgend werden die Kristalle in Ethylacetat gelöst, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren des Salzes eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Methanol 9:1 über eine Kieselgelsäule chromatographiert. Die Produktfraktionen engt man ein

- 25 -

und löst den resultierenden Rückstand in Aceton. Zu dieser Lösung wird Salzsäure ($c=1$ mol/l) getropft bis ein pH Wert von 3 erreicht wird. Die resultierenden gelben Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält ca 0,5 g braune Kristalle, die in einem Dünnschichtchromatographiesystem aus Ethylacetat/Methanol = 8:2 einen R_f -Wert von 0,5 und einen Schmelzpunkt von 277,5-278,5°C aufweisen.

[M+H]⁺ 389 (ESI-MS)

Elementaranalyse:

	C	H	Cl	N
Gesucht:	65,01	5,93	8,34	13,18
Gefunden:	63,8	5,8	8,8	12,8

Beispiel 4: Synthese von 3-[2-(4-Benzothiazol-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-5-carbonitril

300 mg (1,5 mmol) gemäß Beispiel 1 erhaltenes 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-indol-5-carbonitril und 300 mg (1,6 mmol) gemäß Beispiel 2 erhaltenes 4-Piperazin-1-yl-benzothiazol werden in 200 ml N-Methyl-pyrrolidinon über 36 h bei 120°C gerührt. Nach der Aufarbeitung wie in Beispiel 3 beschrieben werden ca. 15 mg gelbe Kristalle mit einem R_f -Wert von 0,5 in Ethylacetat/Methanol = 8:2 erhalten.

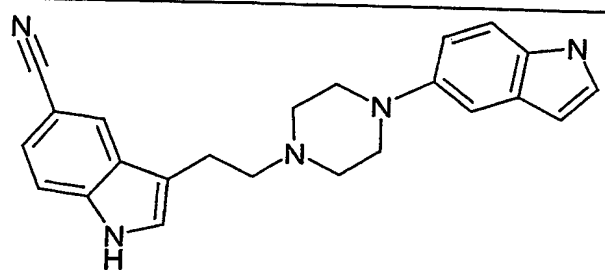
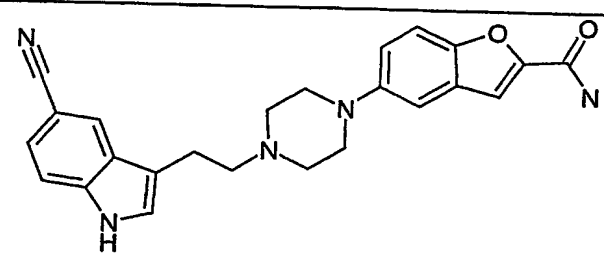
[M+H]⁺ 389 (ESI-MS)

Elementaranalyse:

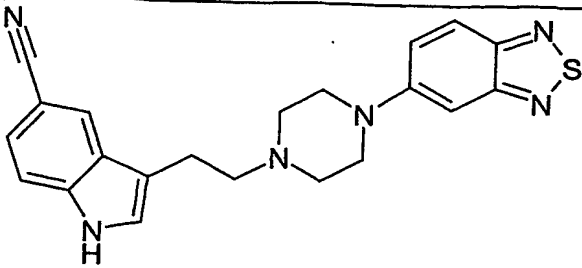
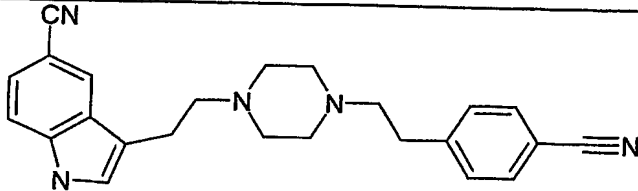
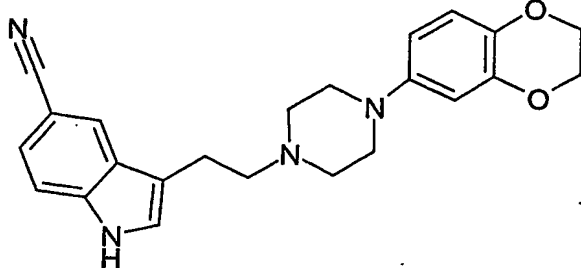
	C	H	Cl	N	S
Gesucht:	59,35	4,98	8,34	19,78	7,55
Gefunden:	57,8	5,1	-----	18,8	6,2

Beispiel 5: Synthese weiterer Verbindungen der Formel I

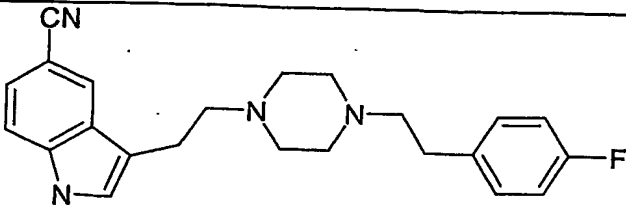
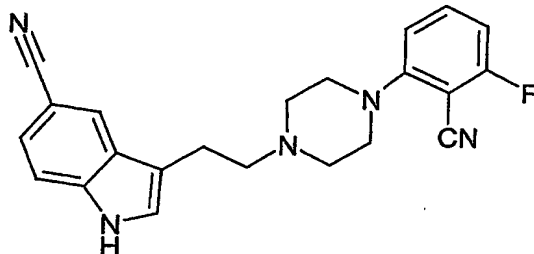
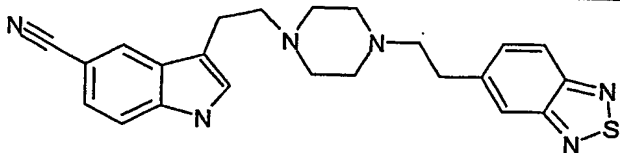
Analog zu den Beispielen 3 und 4 erhält man aus der Umsetzung von 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-indol-5-carbonitril und einem entsprechenden Piperazin-derivat der Formel II folgende erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I:

Verbindung	[M+H] ⁺ (ESI-MS)															
	370															
DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,5																
Schmelzpunkt: 256,0-257,0°C																
Elementaranalyse:																
	<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>68,05</td><td>5,96</td><td>8,73</td><td>17,25</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>66,9</td><td>6,0</td><td>9,5</td><td>16,9</td></tr></table>		C	H	Cl	N	Gesucht:	68,05	5,96	8,73	17,25	Gefunden:	66,9	6,0	9,5	16,9
	C	H	Cl	N												
Gesucht:	68,05	5,96	8,73	17,25												
Gefunden:	66,9	6,0	9,5	16,9												
	414															
Elementaranalyse:																
	<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>64,07</td><td>5,38</td><td>7,88</td><td>15,57</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>62,7</td><td>5,5</td><td>8,0</td><td>14,8</td></tr></table>		C	H	Cl	N	Gesucht:	64,07	5,38	7,88	15,57	Gefunden:	62,7	5,5	8,0	14,8
	C	H	Cl	N												
Gesucht:	64,07	5,38	7,88	15,57												
Gefunden:	62,7	5,5	8,0	14,8												

- 27 -

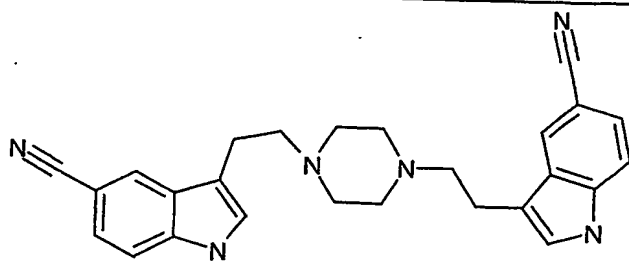
	389																		
<p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,5</p> <p>Schmelzpunkt: 279,0-281,0°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><tr><th></th><th>C</th><th>H</th><th>Cl</th><th>N</th><th>S</th></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>56,93</td><td>5,24</td><td>8,00</td><td>18,97</td><td>7,24</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>56,7</td><td>5,4</td><td>7,7</td><td>19,0</td><td>7,6</td></tr></table> <p>(berechnet auf Hydrochlorid Hydrat)</p>			C	H	Cl	N	S	Gesucht:	56,93	5,24	8,00	18,97	7,24	Gefunden:	56,7	5,4	7,7	19,0	7,6
	C	H	Cl	N	S														
Gesucht:	56,93	5,24	8,00	18,97	7,24														
Gefunden:	56,7	5,4	7,7	19,0	7,6														
	384																		
<p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,3</p> <p>Schmelzpunkt: 293,0-294,0°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><tr><th></th><th>C</th><th>H</th><th>Cl</th><th>N</th></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>63,15</td><td>5,97</td><td>15,53</td><td>15,35</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>63,1</td><td>6,2</td><td>15,0</td><td>15,6</td></tr></table> <p>(berechnet auf Dihydrochlorid)</p>			C	H	Cl	N	Gesucht:	63,15	5,97	15,53	15,35	Gefunden:	63,1	6,2	15,0	15,6			
	C	H	Cl	N															
Gesucht:	63,15	5,97	15,53	15,35															
Gefunden:	63,1	6,2	15,0	15,6															
	389																		

- 28 -

	377																		
<p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,4</p> <p>Schmelzpunkt: 268,0-269,0°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><tr><th></th><th>C</th><th>H</th><th>Cl</th><th>F</th><th>N</th></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>59,09</td><td>6,27</td><td>15,17</td><td>4,06</td><td>11,99</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>58,7</td><td>6,5</td><td>13,2</td><td>4,5</td><td>11,9</td></tr></table> <p>(berechnet auf Dihydrochlorid)</p>			C	H	Cl	F	N	Gesucht:	59,09	6,27	15,17	4,06	11,99	Gefunden:	58,7	6,5	13,2	4,5	11,9
	C	H	Cl	F	N														
Gesucht:	59,09	6,27	15,17	4,06	11,99														
Gefunden:	58,7	6,5	13,2	4,5	11,9														
	374																		
<p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,4</p> <p>Schmelzpunkt: 197,0-199,0°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><tr><th></th><th>C</th><th>H</th><th>Cl</th><th>F</th><th>N</th></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>64,47</td><td>5,16</td><td>8,65</td><td>4,63</td><td>17,09</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>62,1</td><td>5,5</td><td>8,7</td><td>4,5</td><td>16,5</td></tr></table>			C	H	Cl	F	N	Gesucht:	64,47	5,16	8,65	4,63	17,09	Gefunden:	62,1	5,5	8,7	4,5	16,5
	C	H	Cl	F	N														
Gesucht:	64,47	5,16	8,65	4,63	17,09														
Gefunden:	62,1	5,5	8,7	4,5	16,5														
	418																		
<p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,3</p> <p>Schmelzpunkt: 282,0-283,0°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><tr><th></th><th>C</th><th>H</th><th>Cl</th><th>N</th><th>S</th></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>54,43</td><td>5,57</td><td>13,97</td><td>16,56</td><td>6,32</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>54,5</td><td>5,6</td><td>13,0</td><td>16,4</td><td>6,9</td></tr></table> <p>(berechnet auf Dihydrochlorid Hydrat)</p>			C	H	Cl	N	S	Gesucht:	54,43	5,57	13,97	16,56	6,32	Gefunden:	54,5	5,6	13,0	16,4	6,9
	C	H	Cl	N	S														
Gesucht:	54,43	5,57	13,97	16,56	6,32														
Gefunden:	54,5	5,6	13,0	16,4	6,9														

- 29 -

5



424

DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,2

Schmelzpunkt: 299,0-300,0°C

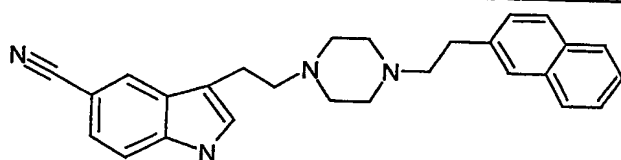
Elementaranalyse:

	C	H	Cl	N
Gesucht:	60,81	5,98	13,81	16,37
Gefunden:	61,2	6,0	12,9	15,5

(berechnet auf Dihydrochlorid Hydrat)

10

15



410

DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,3

Schmelzpunkt: 279,0-279,5°C

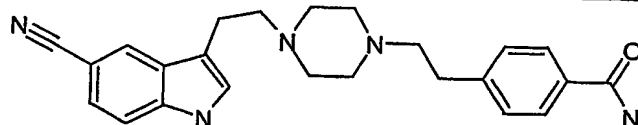
Elementaranalyse:

	C	H	Cl	N
Gesucht:	64,92	6,47	14,19	11,22
Gefunden:	64,9	6,1	13,7	11,4

(berechnet auf Dihydrochlorid Hydrat)

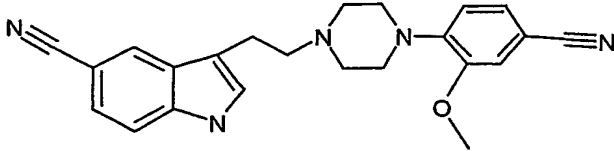
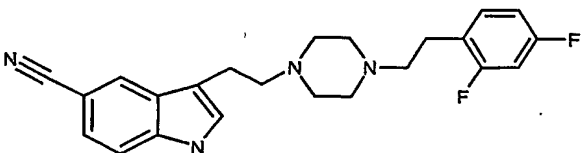
20

25

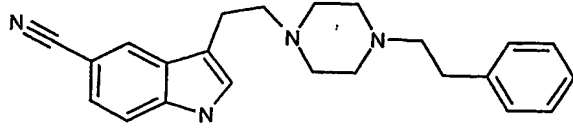
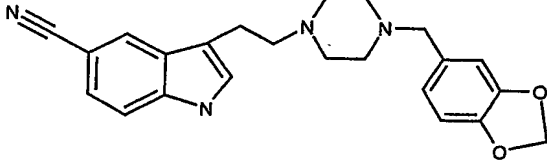
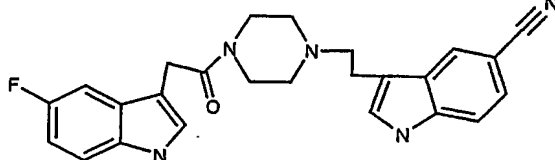


403

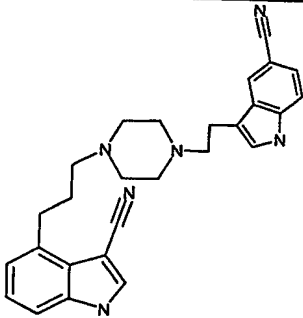
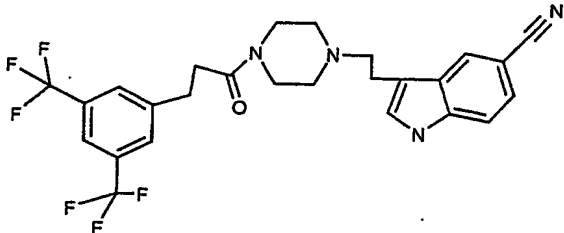
30

DC (Ethylacetat/Methanol 8:2):	RF:0,1																								
Schmelzpunkt:	299,0-300,0°C																								
Elementaranalyse:	<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>60,76</td><td>6,16</td><td>14,95</td><td>14,76</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>60,4</td><td>6,3</td><td>14,1</td><td>14,7</td></tr><tr><td colspan="5">(berechnet auf Dihydrochlorid)</td></tr></table>		C	H	Cl	N	Gesucht:	60,76	6,16	14,95	14,76	Gefunden:	60,4	6,3	14,1	14,7	(berechnet auf Dihydrochlorid)								
	C	H	Cl	N																					
Gesucht:	60,76	6,16	14,95	14,76																					
Gefunden:	60,4	6,3	14,1	14,7																					
(berechnet auf Dihydrochlorid)																									
	386																								
DC (Ethylacetat/Methanol 8:2):	RF:0,4																								
Schmelzpunkt:	268,0-267,0°C																								
Elementaranalyse:	<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>65,47</td><td>5,73</td><td>8,40</td><td>16,60</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>63,1</td><td>5,8</td><td>7,8</td><td>15,6</td></tr></table>		C	H	Cl	N	Gesucht:	65,47	5,73	8,40	16,60	Gefunden:	63,1	5,8	7,8	15,6									
	C	H	Cl	N																					
Gesucht:	65,47	5,73	8,40	16,60																					
Gefunden:	63,1	5,8	7,8	15,6																					
	395																								
DC (Ethylacetat/Methanol 8:2):	RF:0,4																								
Schmelzpunkt:	280,0-281,5°C																								
Elementaranalyse:	<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>F</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>59,10</td><td>5,62</td><td>15,17</td><td>8,13</td><td>11,99</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>58,5</td><td>5,6</td><td>15,5</td><td>---</td><td>11,8</td></tr><tr><td colspan="6">(berechnet auf Dihydrochlorid)</td></tr></table>		C	H	Cl	F	N	Gesucht:	59,10	5,62	15,17	8,13	11,99	Gefunden:	58,5	5,6	15,5	---	11,8	(berechnet auf Dihydrochlorid)					
	C	H	Cl	F	N																				
Gesucht:	59,10	5,62	15,17	8,13	11,99																				
Gefunden:	58,5	5,6	15,5	---	11,8																				
(berechnet auf Dihydrochlorid)																									

- 31 -

	359															
<p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,3</p> <p>Schmelzpunkt: 125,5-136,5°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><tr><th></th><th>C</th><th>H</th><th>Cl</th><th>N</th></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>59,89</td><td>6,91</td><td>13,17</td><td>11,99</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>61,5</td><td>6,9</td><td>11,7</td><td>12,4</td></tr></table> <p>(berechnet auf Dihydrochlorid Hydrat)</p>			C	H	Cl	N	Gesucht:	59,89	6,91	13,17	11,99	Gefunden:	61,5	6,9	11,7	12,4
	C	H	Cl	N												
Gesucht:	59,89	6,91	13,17	11,99												
Gefunden:	61,5	6,9	11,7	12,4												
	389															
<p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,4</p> <p>Schmelzpunkt: 269,5-270,5°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><tr><th></th><th>C</th><th>H</th><th>Cl</th><th>N</th></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>59,86</td><td>5,69</td><td>15,37</td><td>12,14</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>59,8</td><td>5,7</td><td>14,8</td><td>12,1</td></tr></table> <p>(berechnet auf Dihydrochlorid)</p>			C	H	Cl	N	Gesucht:	59,86	5,69	15,37	12,14	Gefunden:	59,8	5,7	14,8	12,1
	C	H	Cl	N												
Gesucht:	59,86	5,69	15,37	12,14												
Gefunden:	59,8	5,7	14,8	12,1												
	430															

- 32 -

DC (Ethylacetat/Methanol 8:2):	RF:0,3																		
Schmelzpunkt:	258,5-259,5 °C																		
Elementaranalyse:	<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>F</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>64,44</td><td>5,41</td><td>7,61</td><td>4,08</td><td>15,03</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>63,8</td><td>5,6</td><td>7,9</td><td>3,8</td><td>14,6</td></tr></table>		C	H	Cl	F	N	Gesucht:	64,44	5,41	7,61	4,08	15,03	Gefunden:	63,8	5,6	7,9	3,8	14,6
	C	H	Cl	F	N														
Gesucht:	64,44	5,41	7,61	4,08	15,03														
Gefunden:	63,8	5,6	7,9	3,8	14,6														
	437																		
DC (Etylacetat/Methanol 8:2):	RF:0,2																		
Schmelzpunkt:	179,5-180,5°C																		
Elementaranalyse:	<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>57,54</td><td>6,45</td><td>12,58</td><td>14,92</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>58,1</td><td>6,5</td><td>11,5</td><td>14,8</td></tr></table> <p>(berechnet auf Dihydrochlorid Trihydrat)</p>		C	H	Cl	N	Gesucht:	57,54	6,45	12,58	14,92	Gefunden:	58,1	6,5	11,5	14,8			
	C	H	Cl	N															
Gesucht:	57,54	6,45	12,58	14,92															
Gefunden:	58,1	6,5	11,5	14,8															
	523																		
DC (Ethylacetat/Methanol 8:2):	RF:0,4																		
Schmelzpunkt:	227,5-228,0°C																		
Elementaranalyse:	<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>F</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>54,12</td><td>4,73</td><td>6,14</td><td>19,76</td><td>9,71</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>54,5</td><td>5,1</td><td>6,0</td><td>15,9</td><td>10,1</td></tr></table> <p>(berechnet auf Hydrochlorid Hydrat)</p>		C	H	Cl	F	N	Gesucht:	54,12	4,73	6,14	19,76	9,71	Gefunden:	54,5	5,1	6,0	15,9	10,1
	C	H	Cl	F	N														
Gesucht:	54,12	4,73	6,14	19,76	9,71														
Gefunden:	54,5	5,1	6,0	15,9	10,1														

30

Beispiel 6: Rezeptorbindungsstudien

Beispielhaft für zwei Verbindungen der Formel I werden nachfolgend nach den eingangs beschriebenen Testsystemen ermittelte Rezeptorbindungskonstanten angegeben:

a) 3-{2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-1H-indole-5-carbonitril	
SSRI	11 nmol/L
5-HT _{1A}	17 nmol/L
5-HT _{2A}	11 nmol/L
b) 3-[2-(4-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-5-carbonitril	
SSRI	4,3 nmol/L
5-HT _{1A}	110 nmol/L
5-HT _{2A}	7,3 nmol/L

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$, 28.48 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$ und 0.1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kartoffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

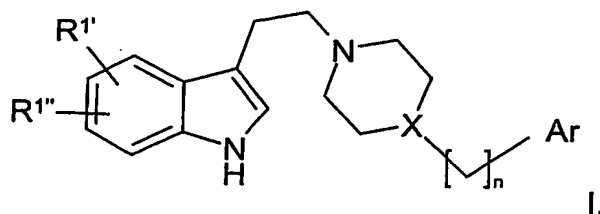
2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

$R^{1'}$, $R^{1''}$ jeweils unabhängig voneinander H, CN, Hal, A, OA, OH, COR^2 , CH_2R^2 ,

R^2 OH, OA, NH_2 , NHA oder NA_2 ,

R^3 H oder A,

X N oder CH

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH-$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, SO_2A substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S,

Hal F, Cl, Br oder I und

n 0, 1, 2, 3, 4

bedeutet

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen der Teilformel Ia der Formel I nach Anspruch 1, worin $R^{1'}$ Cyan,

- 36 -

$R^{1''}$ Wasserstoff,
 X N und
 n 0, 1 oder 2 bedeutet

5

sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen der Teilformel Ib der Formel I nach Anspruch 1, worin

10

$R^{1'}$ Cyan,
 $R^{1''}$ Wasserstoff,

X N

n 0, 1 oder 2 und

Ar unsubstituiertes oder gemäß Anspruch 1 substituiertes Phenyl
bedeutet

15

sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verbindungen der Teilformel Ic der Formel I nach Anspruch 1, worin

20

$R^{1'}$ Cyan,

$R^{1''}$ Wasserstoff,

X N

n 0, 1 oder 2 und

Ar unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben
substituiertes Naphtyl bedeutet

25

sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5. Verbindungen der Teilformel Id der Formel I nach Anspruch 1, worin

30

$R^{1'}$ Cyan,

$R^{1''}$ Wasserstoff,

X N

n 0, 1 oder 2 und

Ar unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben
substituiertes Indolyl, Benzofuryl oder Benzodioxolyl bedeutet
sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

6. Verbindungen der Teilformel Ie der Formel I nach Anspruch 1, worin

R^{1'} Cyan,

R^{1''} Wasserstoff,

X N

10

n 0, 1 oder 2 und

Ar unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben
substituiertes Benzodioxinyl bedeutet

sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

7. Verbindungen der Teilformel If der Formel I nach Anspruch 1, worin

R^{1'} Cyan,

R^{1''} Wasserstoff,

X N

20

n 0, 1 oder 2 und

Ar unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben
substituiertes Benzothiadiazolyl bedeutet

sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

8. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus einer
Gruppe bestehend aus

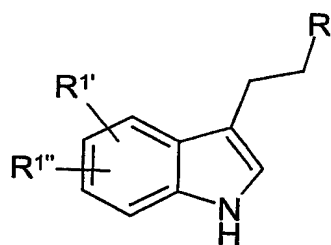
(a) 3-{2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-1H-indol-5-carbonitril,

30

(b) 3-[2-(4-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-5-carbonitril.

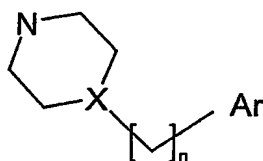
sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Formylindol-Edukt der Formel III,



III

worin R eine für nukleophile Substitutionen geeignete Abgangsgruppe ist und R^{1'} und R^{1''} eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einer Cycloamin-Verbindung der Formel II,



II

worin X, Ar, und n die in Anspruch angegebene Bedeutung haben, umgesetzt.

10. Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 als Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Effektoren der serotonergen Rezeptoren 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A}.

11. Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mi-

sungen in allen Verhältnissen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 als Arzneimittel.

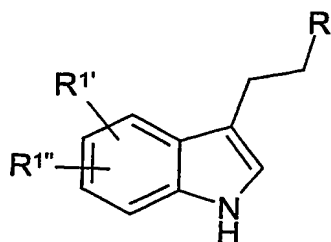
- 5 12. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 10 13. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 15 14. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder
- 20 Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme und/oder die Bindung eines oder mehrerer in dem besagten Arzneimittel enthaltenen Wirkstoffe an die serotonergen Rezeptoren 5-HT_{1A} und/oder 5-HT_{2A} zur Verbesserung des Krankheitsbildes führt.
- 25 15. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder
- 30 Behandlung von Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz, Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und

Erinnerungseinschränkungen, Schlafstörungen, Schmerz sowie neurodegenerative Erkrankungen.

- 5 16. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8.
- 10 17. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 8 zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 20 18. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.
- 25 19. Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung
30 von Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz, Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinne-

ungseinschränkungen, Schmerz, Schlafstörungen sowie neurodegenerative Erkrankungen,
in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

5 20. Zwischenverbindungen der Formel III



III,

10 worin R eine für nukleophile Substitutionen geeignete Abgangsgruppe ist und R^{1'}, R^{1''} eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben sowie deren Salze.

15 21. Zwischenverbindungen der Formel III gemäß Anspruch 20, bestehend aus 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-indol-5-carbonitril sowie dessen Salzen.

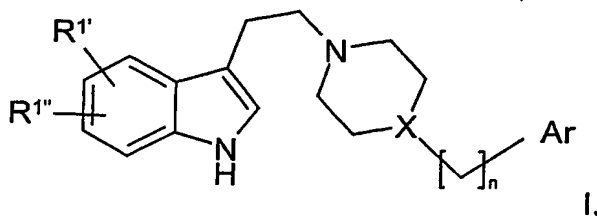
20

25

30

Zusammenfassung

N-(Indolethyl)-cycloamin-Verbindungen der Formel I



worin $R^{1'}$, $R^{1''}$, X, Ar, und n eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sowie Effektoren der serotonergen Rezeptoren 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A}. Sie eignen sich daher zur Prophylaxe oder Behandlung verschiedener Krankheiten des Zentralen Nervensystemes, wie Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz, Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schmerz, Schlafstörungen sowie neurodegenerative Erkrankungen.